

长春新碱诱导人胃癌耐药细胞表达 P - 糖蛋白由核因子 - κ B 活化调控

王 维, 罗和生

王维, 罗和生, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430060
王维, 女, 1976-02-14 生, 湖北省武汉市人, 汉族. 武汉大学人民医院消化内科博士生.
项目负责人: 罗和生, 430060, 湖北省武汉市, 武汉大学人民医院消化内科. luotang@public.wh.hb.cn
电话: 027-88041911-2134
收稿日期: 2003-09-18 接受日期: 2003-10-27

Involvement of NF-kappa B activation in P-glycoprotein expression in vincristine-resistant human gastric cancer cells

Wei Wang, He-Sheng Luo

Wei Wang, He-Sheng Luo, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China
Correspondence to: Dr. He-Sheng Luo, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. luotang@public.wh.hb.cn
Received: 2003-09-18 Accepted: 2003-10-27

Abstract

AIM: To investigate the effect of vincristine on activation of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) and expression of p-glycoprotein (P-gp) in vincristine-resistant human gastric cancer SGC7901 cells (SGC7901/VCR) and the parent sensitive clone (SGC7901).

METHODS: NF- κ B-DNA binding activity was determined by electrophoretic mobility shift assay (EMSA). Levels of inhibitory κ B (I κ B- α) and P-gp were measured by cellular-ELISA. And immunocytochemistry was used to detect the translocation of P65.

RESULTS: IN comparison with the parent SGC7901 cells, the basal and vincristine-induced NF- κ B-DNA binding activity at various concentrations were all higher in the SGC7901/VCR cells. Concurrent with the NF- κ B activation, vincristine-induced I κ B- α degradation and P-gp upregulation were also found to be highly enhanced in the SGC7901/VCR cells than that in the sensitive SGC7901 cells. In the SGC7901/VCR cells, the activation of NF- κ B induced by vincristine showed a positive relation with the level of P-gp expression ($r=0.977$, $P<0.01$). And nuclear translocation of P65 occurred concomitantly with NF- κ B activation. Furthermore, the inhibition of NF- κ B by MG-132, a proteasome inhibitor, could reduce NF- κ B activation, I κ B- α degradation and P-gp upregulation.

CONCLUSION: The enhancement of NF- κ B activation correlates with vincristine resistance and NF- κ B may play an important role in the regulation of the P-gp expression.

Wang W, Luo HS. Involvement of NF-kappa B activation in P-glycoprotein expression in vincristine-resistant human gastric cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2004;12(3):537-541

摘要

目的: 研究核因子 - κ B (NF- κ B) 在胃癌长春新碱耐药细胞中的活化情况, 及其对细胞膜 P - 糖蛋白 (P-gp) 表达的调控作用。

方法: 以胃癌细胞 SGC7901 及其长春新碱 (VCR) 耐药株 SGC7901/VCR 为研究对象. 采用凝胶电泳迁移率分析检测 NF- κ B DNA 结合活性, 细胞 - ELISA 法检测细胞内 I κ B- α 蛋白和细胞膜 P - 糖蛋白 (P-gp) 的表达, 免疫细胞化学法观测细胞内 P65 核转位。

结果: SGC7901/VCR 耐药细胞中 NF- κ B 的基础活性比敏感细胞高 1.4 倍. 不同浓度 VCR (5, 10, 20, 50 μ g/L) 均可引起耐药细胞 NF- κ B DNA 结合活性增强、I κ B- α 蛋白表达下降和 P-gp 表达增强, 而亲本敏感细胞产生的上述效应均不及耐药细胞明显; SGC7901/VCR 耐药细胞中, NF- κ B 活性与 P-gp 的表达呈正相关 ($r=0.977$, $P<0.01$), 且 NF- κ B 活化的同时伴有 P65 核转位. NF- κ B 抑制剂 MG-132 可抑制 VCR 诱导的 NF- κ B 活化及 I κ B- α 降解, 同时还能抑制 P-gp 高表达。

结论: 胃癌长春新碱耐药细胞中 NF- κ B 活性增强, 可能参与调控 VCR 诱导的细胞膜 P-gp 高表达。

王维, 罗和生. 长春新碱诱导人胃癌耐药细胞表达 P - 糖蛋白由核因子 - κ B 活化调控. 世界华人消化杂志 2004;12(3):537-541
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/537.asp>

0 引言

肿瘤细胞耐药的形成与细胞膜 P - 糖蛋白 (P-gp) 过度表达、DNA 修复系统异常、凋亡信息抑制等有关. 核因子 - κ B (NF- κ B) 成员可调控免疫和炎症基因的表达, 在机体防御中发挥重要作用^[1-3], 而且, 在多种肿瘤中有 NF- κ B 组成性活化^[4-7], 他还参与细胞增生、凋亡、恶性转化和血管形成^[8-11]. NF- κ B 信号转导途径在保护细胞免受抗癌药物诱导的凋亡中发挥关键作用^[12]. 另外, 人 *mdr1* 基因 (编码 P-gp) 上存在 NF- κ B 结合位点^[13], 提示 NF- κ B 还可通过调节 P-gp 的表达参与形成耐药. 目前 NF- κ B 和耐药相关性的研究多集中于淋巴

造血组织肿瘤,而实体瘤,特别是胃癌耐药与 NF- κ B 关系的研究极少.我们通过研究长春新碱(vincristine, VCR)对人胃癌细胞 SGC7901 及相应多药耐药细胞 (SGC7901/VCR)NF- κ B DNA 结合活性的影响和P-gp上调的核转录机制,探讨 NF- κ B 在胃癌耐药形成中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞株 SGC7901 购自中国科学院上海细胞生物研究所,相应多药耐药细胞株 SGC7901/VCR由第四军医大学全军消化病研究所惠赠.VCR购自上海华联制药有限公司;MG-132购自 Alexis 公司;二甲基亚砜(DMSO)和多聚甲醛(PFA)购自 Sigma 公司;Gel Shift Assay System 试剂盒、NF- κ B 双链寡核苷酸探针和G-25层析柱购自 Promega 公司; [γ - 32 P]ATP(111PBq/mol)购自北京亚辉生物医学工程公司;小鼠抗人 NF- κ Bp65 单抗和兔 κ B- α 多抗购自 Santa Cruz 公司;小鼠抗人 P-gp单抗购自 NeoMarkers 公司,HRP 标记的山羊抗兔和山羊抗小鼠二抗购自 Vector 公司;SP 染色试剂盒购自北京中山技术有限公司.

1.2 方法 两种细胞常规培养于含 100 ml/L 新生牛血清的 RPMI1640 培养液中,其中耐药细胞培养液中加入 VCR 0.7 mg/L 以维持耐药表型,并在无药条件下培养 7 d 后进行各项检测.细胞接种培养 36-40 h 后加药,VCR 组以不同浓度 VCR(5, 10, 20, 50 μ g/L)作用细胞 6 h;抑制剂组以 MG-132 (2.5 μ mol/L,溶于 DMSO)预处理细胞 30 min,再加 10 μ g/L VCR 共同作用 6 h;同时设立不加药物的空白对照组和 DMSO 溶剂组.凝胶电泳迁移率分析(electrophoretic mobility shift assay, EMSA).收集 5×10^6 细胞,参照文献[Nucleic Acids Res 1989; 17: 6419]的方法,用碱性低渗裂解液 A 和 B 分别裂解细胞膜和核,低温高速离心(14 000 g),含核蛋白的上清保存于 -80 $^{\circ}$ C,由紫外分光光度仪定其浓度;EMSA 检测 NF- κ B 的 DNA 结合活性参照试剂盒内说明书进行.用 [γ - 32 P]ATP 以 T₄ 寡核苷酸激酶法对 NF- κ B 探针末端标记.未标记探针经 G-25 层析柱离心除去.蛋白-DNA 结合反应体系含有 8 μ g 核蛋白, $5 \times$ 凝胶结合缓冲液和无核酶水,总体积 9 μ L,室温下孵育 10 min 后加入标记探针 1 μ L,继续孵育 20 min.反应产物经 60 g/L 非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳 1 h, -70 $^{\circ}$ C 曝光 24 h,常规方法显影.显影带通过激光扫描仪(Typhoon9200 型,瑞典安玛西亚公司)扫描成像后用 Imagequant 软件分析各带的相对放射性强度;凝胶迁移率特异性竞争抑制实验,EMSA 中设两组竞争性对照,分别为特异性和非特异性竞争抑制实验,前者在反应体系之中加入 100 倍未标记的特异性 NF- κ B 探针,后者加入 100 倍未标记的非特异性 AP-2 探针,室温孵育 10 min 后加入标记探针,以后步骤同 2;超迁移分析(super shift assay)的结合反应体系中加入 NF- κ Bp65 单抗 0.8 μ g,室温孵育 30 min 后加入标记探针,以后步骤同 2.细胞酶联免疫黏附法(Cellular-ELISA)测定 κ B- α 蛋白和 P-糖蛋白:接种细

胞于 96 孔培养板,实验组和对照组条件同 EMSA,每个时相点设 3 个复孔,按 Parnas et al (Brain Res Protoc 1998;2: 333)的方法测定.简言之,细胞经 40 g/L PFA 固定后,封闭液(含 50 ml/L 山羊血清和 10 ml/L 牛血清白蛋白)孵育 30 min,依次加入一抗(37 $^{\circ}$ C 作用 2 h)、酶标二抗(37 $^{\circ}$ C 作用 1 h)、底物(四甲基联苯胺 +H₂O₂,室温暗处作用 1 h),2 mol/L 硫酸中止反应,490 nm 处测吸光度 A 值.实验结束后在倒置显微镜下计数各孔细胞数,以校正 A 值.免疫细胞化学检测 NF- κ B P65 核转位:细胞接种于无菌盖玻片,干预结束后 40 g/L PFA 固定 3 min,冷 PBS 漂洗两次,染色步骤参照 SP 试剂盒说明书,其中 P65 单抗稀释度为 1:50,4 $^{\circ}$ C 过夜,最后 DAB 显色,苏木素复染.染成棕黄色为阳性,观察阳性着色部位.

统计学处理 由 SPSS 统计软件处理,用均数 \pm 标准差表示,组间比较用 t 检验.

2 结果

2.1 NF- κ B DNA 结合活性和表达 VCR 处理前,SGC7901 和 SGC7901/VCR 均存在一定 NF- κ B 基础活性,且耐药细胞比敏感细胞高 1.4 倍;以 5, 10, 20, 50 μ g/L VCR 作用两种细胞各 6 h,均可引起 NF- κ B 的 DNA 结合活性增强,且在一定范围内呈剂量依赖性.与敏感细胞未加药组相比,VCR 诱导敏感细胞 κ B 活性上升 0.7-3.8 倍,而耐药细胞上升 2.1-5.4 倍,且相同浓度 VCR 作用下,耐药细胞 κ B 的活化程度均较敏感细胞高.耐药细胞在 20 μ g/L VCR 时 κ B 活性最强,敏感细胞的 κ B 活性在 50 μ g/L 时才达到高峰.竞争性抑制实验中,100 倍未标记的 NF- κ B 探针能抑制滞后带的产生,而无关探针 AP-2 对滞后带无明显影响,证实 EMSA 检测的特异性.超迁移试验中,加入 0.8 μ g 抗 P65 单抗后,电泳滞后带变淡且更为滞后,证实转位入核的 NF- κ B 至少含有 P65 亚单位(图 1).不同浓度 VCR 作用 6 h 时,两种细胞的 κ B- α 蛋白表达基本呈浓度依赖性递减,且敏感细胞中的表达程度较耐药细胞高(图 2),其中 0, 5, 10, 20 μ g/L VCR 作用下两种细胞 κ B- α 蛋白的表达差异有统计学意义(P < 0.05).

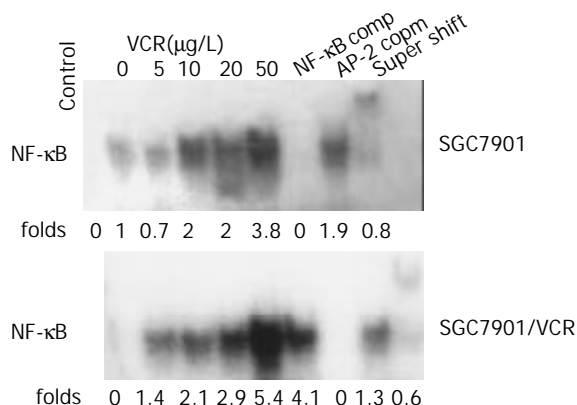


图 1 VCR 对 SGC7901 和 SGC7901/VCR 细胞 NF- κ B DNA 结合活性的影响. Control: 未加核蛋白的阴性对照; NF- κ B comp: 加入 100 倍未标记 NF- κ B 探针; AP-2 comp: 加入 100 倍未标记 AP-2 探针; Super shift: 加入 0.8 μ g P65 单抗; 敏感细胞未加药组设为 1.

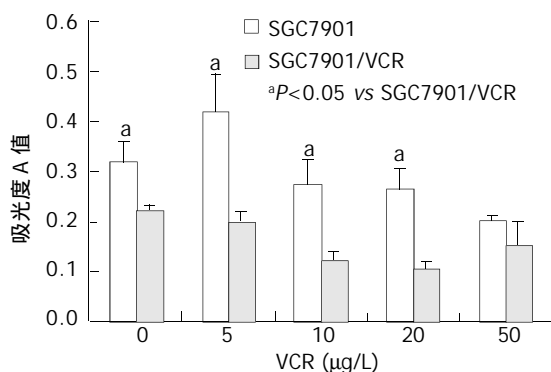


图2 VCR作用6 h对SGC7901和SGC7901/VCR细胞P-gp表达的影响。

2.2 P-糖蛋白(P-gp)的表达 无VCR刺激时, SGC7901和SGC7901/VCR细胞均存在一定程度的P-gp基础表达, 且耐药细胞比敏感细胞高1.41倍; 不同浓度VCR作用24 h时, 耐药细胞P-gp表达水平均较亲本敏感细胞高, 其中0, 10, 20, 50 μg/L时两种细胞P-gp的表达差异有统计学意义($P < 0.05$, 图3)。

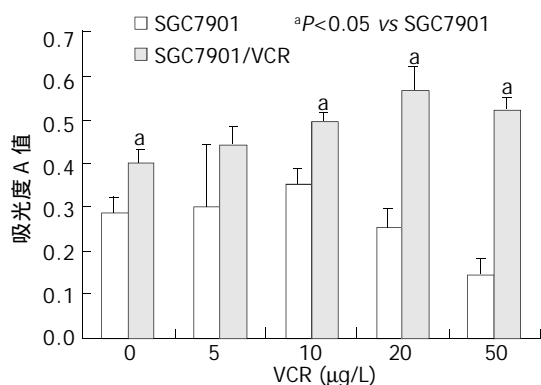


图3 VCR作用24 h对P-gp表达的影响。

2.3 NF- κ B活性与P-gp表达的联系 不同浓度VCR作用6 h时, SGC7901/VCR耐药细胞中NF- κ B活性与P-gp的表达呈正相关($r = 0.977$, $P < 0.01$), 20 μg/L VCR时, 二者的表达均达峰值(图4)。

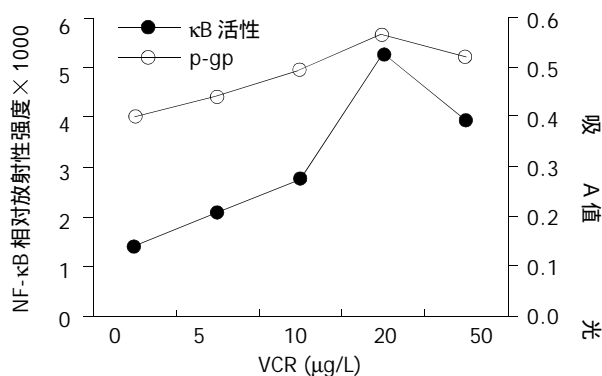


图4 SGC7901/VCR耐药细胞中NF- κ B活性与P-gp表达间的相关性。

2.4 VCR诱导耐药细胞P65由胞质向胞核转位 无VCR刺激时, SGC7901/VCR细胞内P65集中于胞质, 细胞核未见着色(图5A); 10 μg/L VCR作用6 h时, 细胞核着色明显(图5B). 说明VCR刺激后可引起耐药细胞内P65由胞质向胞核转位。

刺激时, SGC7901/VCR细胞内P65集中于胞质, 细胞核未见着色(图5A); 10 μg/L VCR作用6 h时, 细胞核着色明显(图5B). 说明VCR刺激后可引起耐药细胞内P65由胞质向胞核转位。

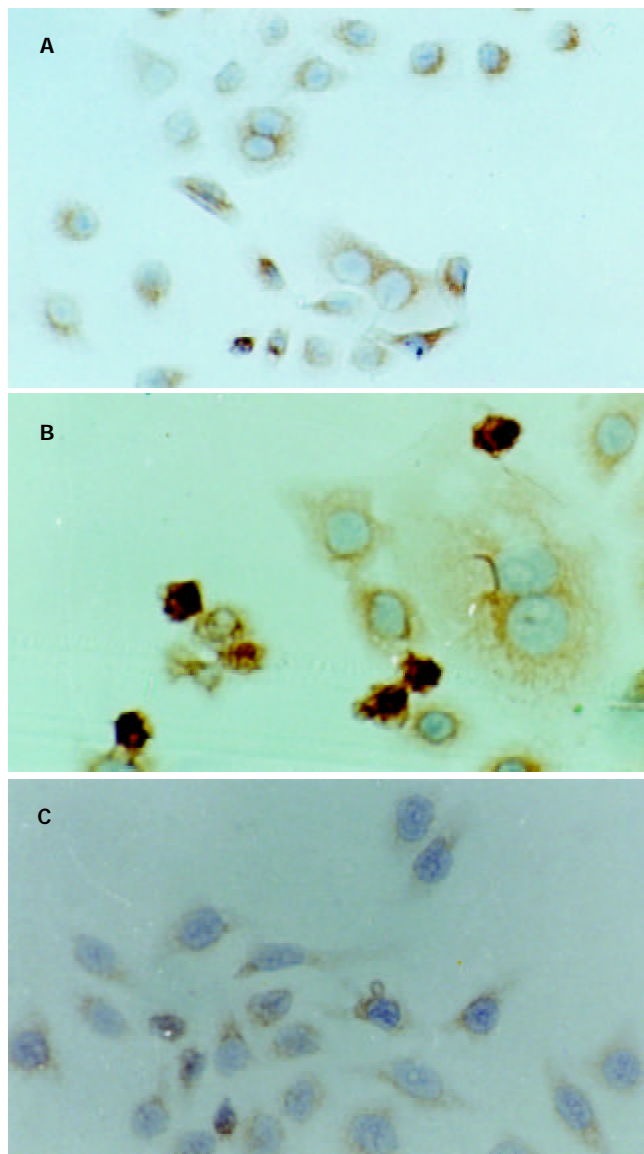


图5 MG-132抑制SGC7901/VCR细胞NF- κ B P65核转位作用SP×200. A: 无VCR刺激时仅胞质中P65阳性表达; B: VCR10 μm/L作用6 h时细胞核着色明显; C: MG-132预作用30min, 再与10 μm/L VCR作用6 h, 胞质中可见P65弱表达, 胞核未见着色。

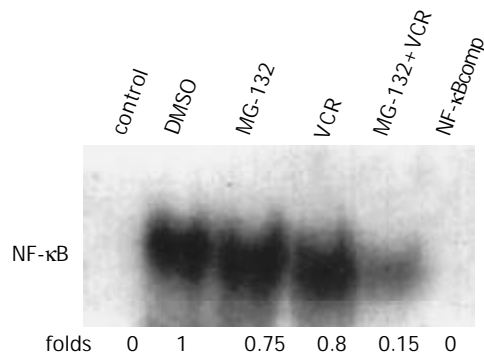


图6 MG-132抑制SGC7901/VCR耐药细胞NF- κ B DNA的结合活性。

2.5 MG-132 对 VCR 作用的影响 NF- κ B 抑制剂 MG-132 (2.5 μ mol/L) 预作用 30 min 能明显抑制 10 μ g/L VCR 诱导的 NF- κ B 活性增强, 而溶剂 DMSO 和 MG-132 单独使用时, 均不能抑制 κ B 活化(图 6). MG-132 对于 VCR 引起的耐药细胞 I κ B- α 低表达(作用 6 h)和 P-gp 高表达(作用 24 h)也有明显抑制作用(表 1). MG-132 还可抑制 VCR 引起的耐药细胞 P65 核转位(图 5C).

表 1 MG-132 对 SGC7901/VCR 耐药细胞 I κ B- α 和 P-gp 表达的影响 ($n=3$, mean \pm SD)

分组	I κ B- α (A 值)	P-gp(A 值)
对照	0.221 \pm 0.012	0.403 \pm 0.028
VCR (10 μ g/L)	0.122 \pm 0.018 ^a	0.496 \pm 0.018 ^a
MG-132 (2.5 μ mol/L)	0.210 \pm 0.090	0.413 \pm 0.042
MG-132+VCR	0.450 \pm 0.066 ^a	0.221 \pm 0.019 ^a

^aP < 0.05 vs 对照组.

3 讨论

NF- κ B (通常指 p50/P65 异源二聚体)是一种重要的核转录调节因子. 静息状态时, 他与细胞内抑制物 I κ B 结合, 以非活性形式存在于胞质中. 多种因素刺激下, I κ B 磷酸化、泛素化并在胞质中降解, 然后 NF- κ B 转位入核, 与靶基因调控区结合, 调节靶基因的合成^[14-15]. NF- κ B 具有广泛的调节作用, 参与炎症反应、免疫反应、细胞分化和凋亡^[1], 最近有研究认为 NF- κ B 还参与调控肿瘤细胞对抗癌治疗的敏感性^[12]. Manna et al^[16]发现表达 NF- κ B 的细胞系 HuT-78 对 TNF, 紫杉醇和 okadaic acid 耐药, 而不表达 NF- κ B 的 Jurket 细胞对上述药物均敏感. 这可能与 NF- κ B 在转录水平上上调抗凋亡基因的表达(如 Bcl-2, IEX-1 等)有关^[17-19]. Arlt et al^[20]进一步发现胰腺癌敏感细胞中 NF- κ B 活性很低, 而耐药细胞中活性明显增高, 且使用 NF- κ B 拮抗剂可显著提高耐药细胞对鬼臼乙叉甙和阿霉素的敏感性. 本实验以胃癌细胞 SGC7901 及其长春新碱耐药株为研究对象, 发现 VCR 可诱导两种细胞 NF- κ B DNA 结合活性增强, 但与亲本敏感细胞相比, 耐药细胞的 NF- κ B 基础活性更高, 且不同浓度 VCR 作用时, 耐药细胞的 κ B 活化程度均较敏感细胞高. 这些差异与 NF- κ B 主要表现为抗凋亡、维持细胞存活的作用一致, 提示两种细胞 NF- κ B 对 VCR 刺激的反应不同可能参与胃癌耐药.

目前还不清楚 VCR 最初是通过什么靶点和/或产生何种损伤来激活 NF- κ B. 有报道微管解聚类药物可活化 NF- κ B^[21-22], Rosettc et al^[21]还发现微管稳定类药物能抑制这种活化, 故认为细胞骨架的不稳定是 NF- κ B 活化信号之一. 但随后有研究发现紫杉醇(稳定细胞内微管解聚)^[23-24]、VCR 和长春花碱(使细胞内微管解聚)^[23], 均可某些肿瘤细胞的 NF- κ B 活化. 我们还发现 VCR 诱导 NF- κ B 活化的同时伴有 I κ B- α 蛋白降解和 P65 核转

位, 且 NF- κ B 抑制剂 MG-132 可明显抑制 VCR 引起的耐药细胞 I κ B- α 蛋白低表达、P65 核转位和 κ B 活化, 进一步证实 SGC7901/VCR 耐药细胞中存在 NF- κ B 信号通路.

除凋亡信息受抑, 肿瘤细胞获得耐药还与细胞膜上 P-gp 过度表达有关, 该蛋白由耐药基因 Mdr1 编码, 具有结合药物和 ATP 的位点, 可将化疗药从细胞内泵出细胞外, 是多种耐药细胞产生耐药性的重要机制, 而且拮抗 P-gp 的功能可在一定程度上逆转耐药^[25-26]. 本实验中也发现, SGC7901/VCR 耐药细胞的 P-gp 的基础表达及 VCR 诱导后的表达均较亲本敏感细胞高, 可能是细胞对 VCR 耐药的重要原因. 有研究显示 P-gp 的表达可能受 NF- κ B 调控^[27-28], Deng et al^[29]进一步发现在大鼠肝癌细胞系中 2-乙酰氨基苄诱导 mdr1b 基因过表达由 NF- κ B 介导, 且 Mdr1b 基因 5' 端 -167 至 -158 区域为 NF- κ B 结合位点, Bentires-Alj et al^[13]也发现人 Mdr1 基因的第二个启动子上存在 NF- κ B 结合位点, 提示 NF- κ B 可转录激活 Mdr1, 使细胞膜表面 P-gp 表达增高. Um et al^[30]的实验证实, P-gp 高表达的耐药细胞中 NF- κ B DNA 结合活性和 P65 的表达均高于敏感亲本细胞, 提出 NF- κ B 活化可能是 P-gp 高表达细胞耐药的重要机制; 本实验也观测到耐药细胞 NF- κ B 活性与 P-gp 表达的变化呈正相关, 且 MG-132 在抑制 NF- κ B 活化的同时也抑制 P-gp 表达, 提示 NF- κ B 途径参与调节 VCR 诱导的 P-gp 表达.

致谢: 樊代明教授惠赠 SGC7901/VCR 耐药细胞株, 张翼教授、包鹏辉硕士在实验技术上大力支持.

4 参考文献

- Liou HC. Regulation of the immune system by NF-kappaB and IkappaB. *J Biochem Mol Biol* 2002;35:537-546
- Jia CK, Zheng SS, Li QY, Zhang AB. Immunotolerance of liver allotransplantation induced by intrathymic inoculation of donor soluble liver specific antigen. *World J Gastroenterol* 2003; 9:759-764
- Gong JP, Liu CA, Wu CX, Li SW, Shi YJ, Li XH. Nuclear factor κ B activity in patients with acute severe cholangitis. *World J Gastroenterol* 2002;8:346-349
- Zhu JW, Yu BM, Ji YB, Zheng MH, Li DH. Upregulation of vascular endothelial growth factor by hydrogen peroxide in human colon cancer. *World J Gastroenterol* 2002;8:153-157
- Chen CD, Sawyers CL. NF-kappa B activates prostate-specific antigen expression and is upregulated in androgen-independent prostate cancer. *Mol Cell Biol* 2002;22:2862-2870
- Lind DS, Hochwald SN, Malaty J, Rekkas S, Hebig P, Mishra G, Moldawer LL, Copeland EM 3rd, Mackay S. Nuclear factor-kappa B is upregulated in colorectal cancer. *Surgery* 2001; 130:363-369
- Guo SP, Wang WL, Zhai YQ, Zhao YL. Expression of nuclear factor-kappa B in hepatocellular carcinoma and its relation with the X protein of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2001;7:340-344
- Orlowski RZ, Baldwin AS Jr. NF-kappaB as a therapeutic target in cancer. *Trends Mol Med* 2002;8:385-389
- Lin A, Karin M. NF-kappaB in cancer: a marked target. *Semin Cancer Biol* 2003;13:107-114
- Kim DW, Sovak MA, Zanieski G, Nonet G, Romieu-Mourez R, Lau AW, Hafer LJ, Yaswen P, Stampfer M, Rogers AE, Russo J,

- Sonenshein GE. Activation of NF-kappaB/Rel occurs early during neoplastic transformation of mammary cells. *Carcinogenesis* 2000;21:871-879
- 11 Li HL, Chen DD, Li XH, Zhang HW, Lu YQ, Ye CL, Ren XD. Changes of NF- κ B, p53, Bcl-2 and caspase in apoptosis induced by JTE-522 in human gastric adenocarcinoma cell line AGS cells: role of reactive oxygen species. *World J Gastroenterol* 2002;8:431-435
- 12 Mayo MW, Baldwin AS. The transcription factor NF-kappaB: control of oncogenesis and cancer therapy resistance. *Biochim Biophys Acta* 2000;1470:M55-62
- 13 Bentires-Alj M, Barbu V, Fillet M, Chariot A, Relic B, Jacobs N, Gielen J, Merville MP, Bours V. NF-kappaB transcription factor induces drug resistance through MDR1 expression in cancer cells. *Oncogene* 2003;22:90-97
- 14 Jobin C, Sartor RB. The I kappa B/NF-kappa B system: a key determinant of mucosal inflammation and protection. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;278:C451-462
- 15 Wang T, Zhang X, Li JJ. The role of NF-kappaB in the regulation of cell stress responses. *Int Immunopharmacol* 2002;2:1509-1520
- 16 Manna SK, Aggarwal BB. Lipopolysaccharide inhibits TNF-induced apoptosis: role of nuclear factor-kappaB activation and reactive oxygen intermediates. *J Immunol* 1999;162:1510-1518
- 17 Baldwin AS. Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF-kappaB. *J Clin Invest* 2001;107:241-246
- 18 Yamamoto Y, Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Invest* 2001;107:135-142
- 19 Schoemaker MH, Ros JE, Homan M, Trautwein C, Liston P, Poelstra K, van Goor H, Jansen PL, Moshage H. Cytokine regulation of pro- and anti-apoptotic genes in rat hepatocytes: NF-kappaB-regulated inhibitor of apoptosis protein 2 (cIAP2) prevents apoptosis. *J Hepatol* 2002;36:742-750
- 20 Arlt A, Vorndamm J, Breitenbroich M, Folsch UR, Kalthoff H, Schmidt WE, Schafer H. Inhibition of NF-kappaB sensitizes human pancreatic carcinoma cells to apoptosis induced by etoposide (VP16) or doxorubicin. *Oncogene* 2001;20:859-868
- 21 Rosette C, Karin M. Cytoskeletal control of gene expression: depolymerization of microtubules activates NF-kappa B. *J Cell Biol* 1995;128:1111-1119
- 22 Mistry P, Deacon K, Mistry S, Blank J, Patel R. NF-kappa B promotes survival during mitotic cell cycle arrest. *J Biol Chem* 2003 [Epub ahead of print]
- 23 Das KC, White CW. Activation of NF-kappaB by antineoplastic agents. Role of protein kinase C. *J Biol Chem* 1997;272:14914-14920
- 24 Huang Y, Johnson KR, Norris JS, Fan W. Nuclear factor-kappaB/IkappaB signaling pathway may contribute to the mediation of paclitaxel-induced apoptosis in solid tumor cells. *Cancer Res* 2000;60:4426-4432
- 25 Wang H, Chen XP, Qiu FZ. Overcoming multi-drug resistance by anti-MDR1 ribozyme. *World J Gastroenterol* 2003;9:1444-1449
- 26 Yin F, Shi YQ, Zhao WP, Xiao B, Miao JY, Fan DM. Suppression of P-gp induced multiple drug resistance in a drug resistant gastric cancer cell line by overexpression of Fas. *World J Gastroenterol* 2000;6:664-670
- 27 Ros JE, Schuetz JD, Geuken M, Streetz K, Moshage H, Kuipers F, Manns MP, Jansen PL, Trautwein C, Muller M. Induction of Mdr1b expression by tumor necrosis factor-alpha in rat liver cells is independent of p53 but requires NF-kappaB signaling. *Hepatology* 2001;33:1425-1431
- 28 Thevenod F, Friedmann JM, Katsen AD, Hauser IA. Up-regulation of multidrug resistance P-glycoprotein via nuclear factor-kappaB activation protects kidney proximal tubule cells from cadmium-and reactive oxygen species-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2000;275:1887-1896
- 29 Deng L, Lin-Lee YC, Claret FX, Kuo MT. 2-acetylaminofluorene up-regulates rat mdr1b expression through generating reactive oxygen species that activate NF-kappa B pathway. *J Biol Chem* 2001;276:413-420
- 30 Um JH, Kang CD, Lee BG, Kim DW, Chung BS, Kim SH. Increased and correlated nuclear factor-kappa B and Ku autoantigen activities are associated with development of multidrug resistance. *Oncogene* 2001;20:6048-6056

World Journal of Gastroenterology 办刊宗旨

《World Journal of Gastroenterology, WJG》的任务是及时报道和刊登国内外、特别是我国消化病学者具有创造性的、有较高学术水平的基础和临床研究论文、研究快报等。对具有中国特色的研究论文,如食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合和基于作者自己研究作为主的综述性论文,将优先发表,使WJG成为我国消化疾病临床和基础科学研究对外学术交流的窗口和我国优秀医务工作者走向世界的桥梁。